

In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



### Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.

Some articles are subject to the author's copyrights.

Our team does not own copyrights for some content we publish.

"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all authors.

If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: [facadm16@gmail.com](mailto:facadm16@gmail.com) to settle the situation.

All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.

Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.





<p>1. Activation du Glucose (Synthèse du G6P)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation du glucose sous forme phosphorylée ce qui l'empêche de quitter la cellule.</li> <li>- <b>Irréversible</b>, site de régulation de la glycolyse. <i>affinité plus forte</i></li> <li>- Réaction catalysée par l'<b>hexokinase (HK)</b> : enzyme ubiquitaire qui phosphoryle les hexoses. Dans le foie, elle porte le nom de <b>glucokinase</b> et elle phosphoryle uniquement le glucose.</li> <li>- <u>Consomme 1 ATP.</u></li> </ul>
<p>2. Isomérisation du G6P</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> réaction d'isomérisation</li> <li>Isomérisation : réarrangement d'atomes pour former des isomères (même formule brute)</li> <li>- Interconversion du <u>glucose-6-P</u> (Aldose) en <u>fructose-6-P</u> (Cétose)</li> <li>- Réversible.</li> <li>- Catalysée par la <b>Phosphohexose isomérase</b>.</li> <li>- Préparation aux étapes ultérieures</li> </ul>
<p>3. Formation du Fructose-1,6-biphosphate</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphorylation sur le C1 du F6P. - Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase</li> <li>- <b>Irréversible</b>, étape majeure de la régulation de la glycolyse. (engage définitivement le glucose dans la glycolyse)</li> <li>- Catalysée par la <b>PFK-1</b> (enzyme allostérique tétramérique (de régulation = il peut être inhibé ou stimulé) composée de 4 sous-unités identiques).</li> <li>- <u>Consomme 1 ATP</u></li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>F6P → F1-6 biph</i></p>
<p>4. Formation des triosesphosphates</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation de 2 trioses : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1 Cétose le Dihydroxyacétone Phosphate (DHAP).</li> <li>✓ 1 Aldose le Glycéraldéhyde-3-Phosphate (GA3P).</li> </ul> </li> <li>- Réversible.</li> <li>- Catalysée par la <b>F1,6BP Aldolase</b>. (<b>Aldolase</b>: Lyase --&gt; Addition ou élimination de groupes pour former des doubles liaisons)</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>F1/6 b Phos</i></p>
<p>5. Isomérisation des triosesphosphates</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2<sup>ème</sup> réaction d'isomérisation</li> <li>- Isomérisation d'une cétose (DHAP) en une aldose (G3P)</li> <li>- Catalysée par la <b>Triose phosphate isomérase</b></li> <li>- Réversible.</li> </ul>
<p>6. Formation du 1,3-biphosphoglycérat e</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Oxydation</b> couplée à la <b>phosphorylation</b> du GA3P en 1,3BPG, ce qui crée une <b>liaison anhydride d'acide</b> riche en énergie.</li> <li>- <b>Réversible</b></li> <li>- Catalysée par la <b>GA3P Déshydrogénase</b> à coenzyme NAD<sup>+</sup>. (Son inhibiteur est L'iodoacétate)</li> <li>- <u>Formation d'un NADH, H<sup>+</sup>. - qui donne 3 ATP-</u></li> </ul>
<p>7. Formation du 3 phosphoglycérat e</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfert du Phosphoryle par une phosphotransférase</li> <li>- <b>Réversible</b>.</li> <li>- Catalysée par la <b>Phosphoglycérat e Kinase</b>.</li> <li>- <u>Production d'1 ATP.</u></li> </ul>
<p>8. Formation du 2 phosphoglycérat e</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Isomérisation</b> du 3PG en 2PG par déplacement intramoléculaire du phosphate</li> <li>- <b>Réversible</b>.</li> <li>- Catalysée par la <b>Phosphoglycérat e mutase</b>.</li> </ul>

<p>9. Formation du phosphoenolpyruvate</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation du PEP par déshydratation du 2PG avec acquisition (formation) d'une liaison à haut potentiel d'énergie au niveau du C2.</li> <li>- <b>Réversible</b>.</li> <li>- Catalysée par l'<b>énolase</b> (inhibée par les fluorures)</li> </ul>
<p>10. Formation du pyruvate</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Irréversible</b>, étape majeure de la régulation de la glycolyse.</li> <li>- Catalysée par la <b>Pyruvate Kinase</b> (Enzyme tetramérique régulé par modification covalente ou des effecteurs allostérique) à co-facteur Mg<sup>2+</sup>.</li> <li>- <u>Production d'1 ATP.</u></li> </ul>



# Résumé par : Zineeddine LOUCIF

## Devenir du pyruvate

\* En anaérobiose fermentation lactique



• LDH : Lactate déshydrogénase

• R : régénère le stock yaire en NAD

\* en aérobie : la décarboxylation oxydative en Acétyl-CoA

→ substrat de voie anabolique (ex: synt d'Ac gras)  
entre dans le cycle de Krebs.

### Decarboxylation Oxydative du Pyruvate :

→ Pyruvate entre dans la mitochondrie avec une perméase (symport  $\text{H}^+$ )

→ Il subit une décarboxylation oxydative

- Intra mitochondriale
- Irréversible (exergonique)
- Catalysé par un complexe multienzymatique

→ pyruvate déshydrogénase (3 enzymes, 5 coenzymes)



### Formation :

- liaison thioester riche en énergie sur l'acétyl-CoA.
- $\text{NADH, H}^+$  qui donnera 3 ATP à la chaîne respiratoire.

↓ x2  
6 ATP

### Régulation :

Enzyme régulé par les substrats :

$\text{NAD}^+$ , CoA-SH, AMP

Voir Cycle de Krebs (Régulé)

et par les produits :  $\text{NADH}$ , Acétyl-CoA, ATP

• Phosphorylation et déphosphorylation hormonale dépendante sur résidus sérine

→ PDH phosphorylé (Kinase) inactive

•  $\text{NADH}_2$ , ATP, Acétyl-CoA

→ PDH déphosphorylé (phosphatase) active

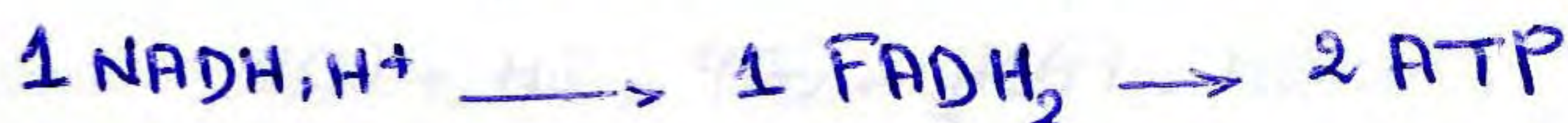
• Insuline, Pyruvate, calcium.

### Rq !

La carboxylation du pyruvate donne l'oxaloacétate.

## Devenir du $\text{NADH, H}^+$ :

1 - Navette glycérol 3 phosphate : muscle, cerveau



- plus rapide
- énergétiquement moins avantageuse

2 - Navette malate - Aspartate : muscle



- moins rapide
- Énergétiquement plus avantageuse

## Cycle de Krebs

• la voie terminale d'oxydation du glucose, AA, Ac g

• voie de catabolisme oxydatif aérobie de l'acétyl-CoA en  $\text{CO}_2$ .

Oxydatif : Enlèvement de H par  $\text{NAD}^+$  et FAD

aérobie : avec  $\text{O}_2$ .

• But :

→ oxyder l'acétyl-CoA en  $2\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ .

→ extraire l'énergie de l'Acétyl-CoA.

→ réduire  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}_2$  et FAD en  $\text{FADH}_2$ .

• se fait dans toute les c de l'organisme sauf les globules rouges

• Ensemble coordonné de 8 réactions qui catabolisent l'acétyl-CoA :

→ en aérobie, dans la M. mitochondriale.

→ grâce à 7 enzymes solubles.

1 enzyme fixé dans la mb interne

succinate déshydrogénase

• Il est couplé à la chaîne respiratoire mitochondriale.

• Les coenzyme réduits formés ( $3\text{NADH}_2$ ,  $1\text{FADH}_2$ ) → permet la synthèse d'ATP dans CRM.

• Importance :

- Conservation efficace d'énergie

- Il est dit amphibolique, participe dans le catabolisme et l'anabolisme

- fournit d'intermédiaire pour la biosynthèse

• Rôle non énergétique :

- Néoglucogénèse, Transaminations, Lipogénèse, Synthèse de l'Hème.



## BILAN

Voir bilan EN ATP



## Régulation:

3 réaction irréversible, 3 enzymes régulés:

### 1 - Citrate synthase:

(+) Acétyl CoA, ADP

Inhib a feedback compétitive

(-) Citrate, NADH, ATP, Succinyl-CoA.

Inhibiteur allostérique

### 2 - Isocitrate déshydrogénase:

(+) ADP

activer / Inhib allostérique

(-) NADH, ATP

Inhibiteur compétitive

### 3 - $\alpha$ cétoglutarate déshydrogénase:

(-) NADH, Succinyl-CoA (Inhib compétitive par le produit)

→ régulation coordonnée avec la glycolyse.

## Remarque:

L'acétyl-CoA provient de:

- La decarboxylation oxydative du pyruvate.
- $\beta$  oxydation des Acides gras.
- Dégénération de certains aminoacides en  $\text{CO}_2$ .

→ Le cycle de Krebs est une voie commune au catabolisme des glucides, lipides et protéines.

\* Isotrate Desh NAD

\*  $\alpha$  Cétoglutarate Desh NAD

\* Succinyl CoA synthetase

\* Succinate Deshyd FAD

\* Malate dehydrogénase



# La Voie des Pentoses Phosphates

- Glycolyse  $\xrightarrow{R}$  production d'ATP
- La VPP  $\xrightarrow{R}$  produire pouvoir réducteur NADPH pour les réact<sup>n</sup> anabolique.
- c'est une autre voie du catabolisme oxydatif du glucose alternative à la glycolyse avec une finalité plus anabolique que catabolique.
- Rôles : elle a pour but de produire :
  - Du NADPH, H<sup>+</sup> , coenzyme réduit nécessaire :
    - Au réaction de biosynthèse réductrice comme synthèse d'Acide G, cholestérol, hormone stéroïdes.
    - réduct<sup>n</sup> , comme réduct<sup>n</sup> de glutathion.
    - protect<sup>n</sup> des Mb Xaïre
  - Du Ribose 5 phosphate précurseur des nucléotides
  - D'erythrose 4 phosphate " d'Acid aromatique.
- Existe chez tous les eucaryote et la quasi totale des bactéries.
- se fait aussi bien en aérobie que en anaérobie dans le cytoplasme.

## Localisation :

- elle est ubiquitaire mais elle se déroule principalement dans :
- Le foie - tissu adipeux - globule rouge (glutathion) - tissu stéroïdogènes.
- Tous les enzymes de cette voie sont cytosolique.

## Attention :

Le NADPH, H<sup>+</sup> n'est pas un donneur d'électron pour la synthèse d'ATP.

## Étapes de la VPP :

• elle comprend 02 phases

1 - Une phase oxydative : irréversible : produit

- Deux molécules de NADPH, H<sup>+</sup> (réact<sup>n</sup> 1 et 3)
- Ribulose - 5 - phosphate

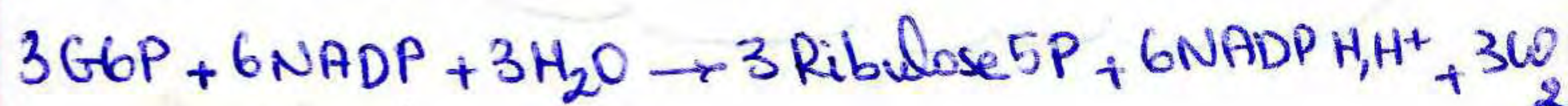
2 - Une phase non oxydative : réversible

- Isomérisation des pentoses phosphates.

- Pentose (P) → Hexose (P)

## BILAN :

• Phase oxydative :



• Phase non oxydative :



## \* Régulation :

• Phase oxydative :

- NADP<sup>+</sup> → stimule la VPP

- NADPH → Inhibiteur compétitive de la glucose 6P deshydrogénase (compétitive avec la NADP<sup>+</sup> pour la liaison à l'enzyme)

• Phase non oxydative :

les réact<sup>n</sup> sont irréversible, donc la direction des réaction, dépend de la disponibilité du substrats.

## \* Les Anomalies de la VPP :

• Les globules rouges ont une voie des pentoses P très active. elle fournit le NADPH pour la réduct<sup>n</sup> du glutathion oxydé en glutathion réduit → catalysé par glutathion réductase

• glutathion → protection contre les oxydation → garder la structure normale des GR. " l'Hb en état ferreux.

• Le déficit du G6PD ont des GR avec un taux faible de glutathion réduit → sensibilité à l'hémolyse → Anémie hémolytique.

## \* Conclusion

- voie métabolique importante dans certains tissus surtout les GR.

- Permet l'obtention du NADPH<sub>2</sub> et Pentoses Phosphates.

- voie non énergétique

- Le déficit de la G6PD responsable de la non réduction du glutathion causant la fragilité des GR aux agents oxydants.

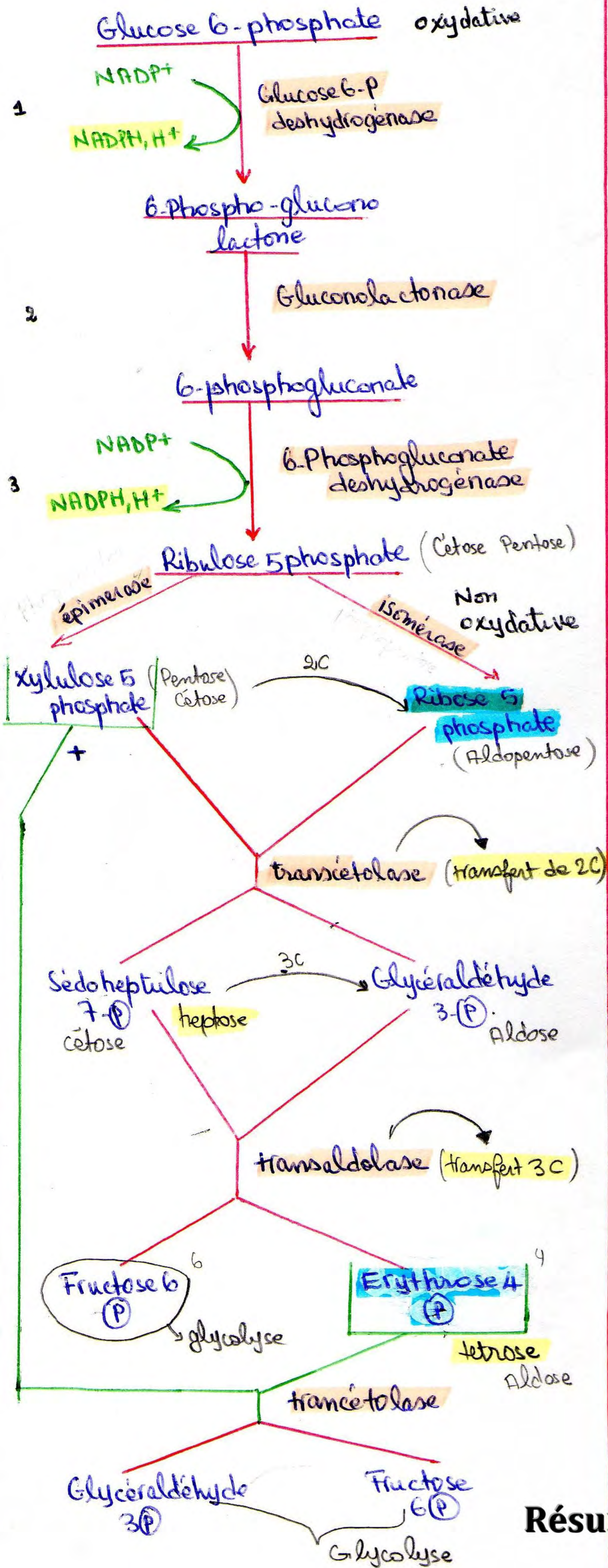
isomérisation ou épimérisation

réorganisation par transfert de 2 ou 3C par transcétoleuse ou transaldolase



# Réactif de la VPP

Les intermédiaires ne sont pas tous des pentoses



Résumé par : Zineeddine LOUCIF







## \* Formation du Glucose à partir du G6P :

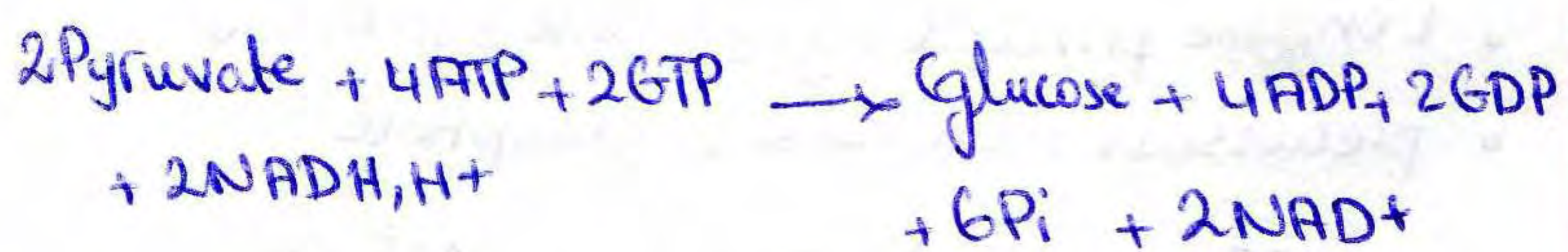
- Déphosphorylation du G6P pour former le glucose.
- Catalysé par Glucose 6 Phosphatase (enzyme allostérique)

## \* BILAN :

- pyruvate carboxylase - 2 ATP
- PEP CarboxyKinase - 2 GTP
- Phosphoglycéate Kinase - 2 ATP
- G3P déshydrogénase - 2 NADH, H<sup>+</sup>

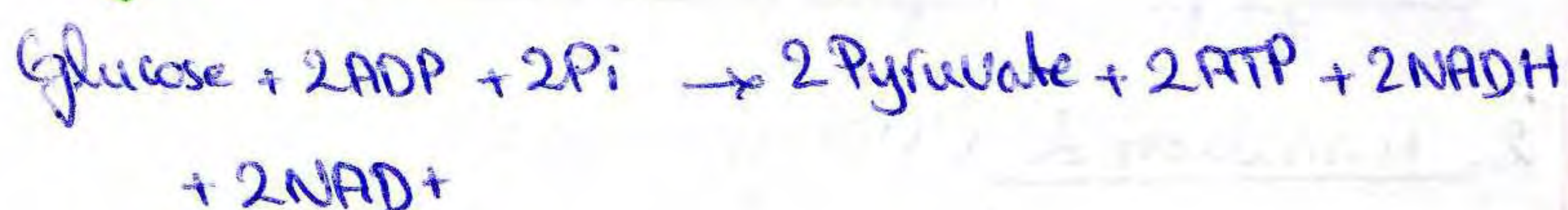
Total - 4 ATP - 2 GTP - 2 NADH, H<sup>+</sup>

Donc



- La néoglucogénèse est énergiquement coûteuse.

glycolyse :



## \* Remarque :

- Le lactate et certains Aa (Glutamine, Aspartate, Alanine) sont des points d'entrée de la néoglucogénèse
  - Pyruvate
  - Oxaloacétate
- Aussi le glycérol par → G3P ou Dihydro Acéton P

## \* Régulation de la Néoglucogénèse :

- Il y a une régulation réciproque entre la glycolyse et la Néoglucogénèse s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires.
- Lorsque une est activée, l'autre est inhibée
- La néoglucogénèse est :
  - Stimulé par les hormones hyperglycémiantes comme glucagon

Inhibé par les hormones hypoglycémiantes comme insuline.

→ La régulation s'exerce sur 2 sites majeurs :

- Pyruvate carboxylase.
- F 1-6 Biphosphatase.

## ① Pyruvate Carboxylase :

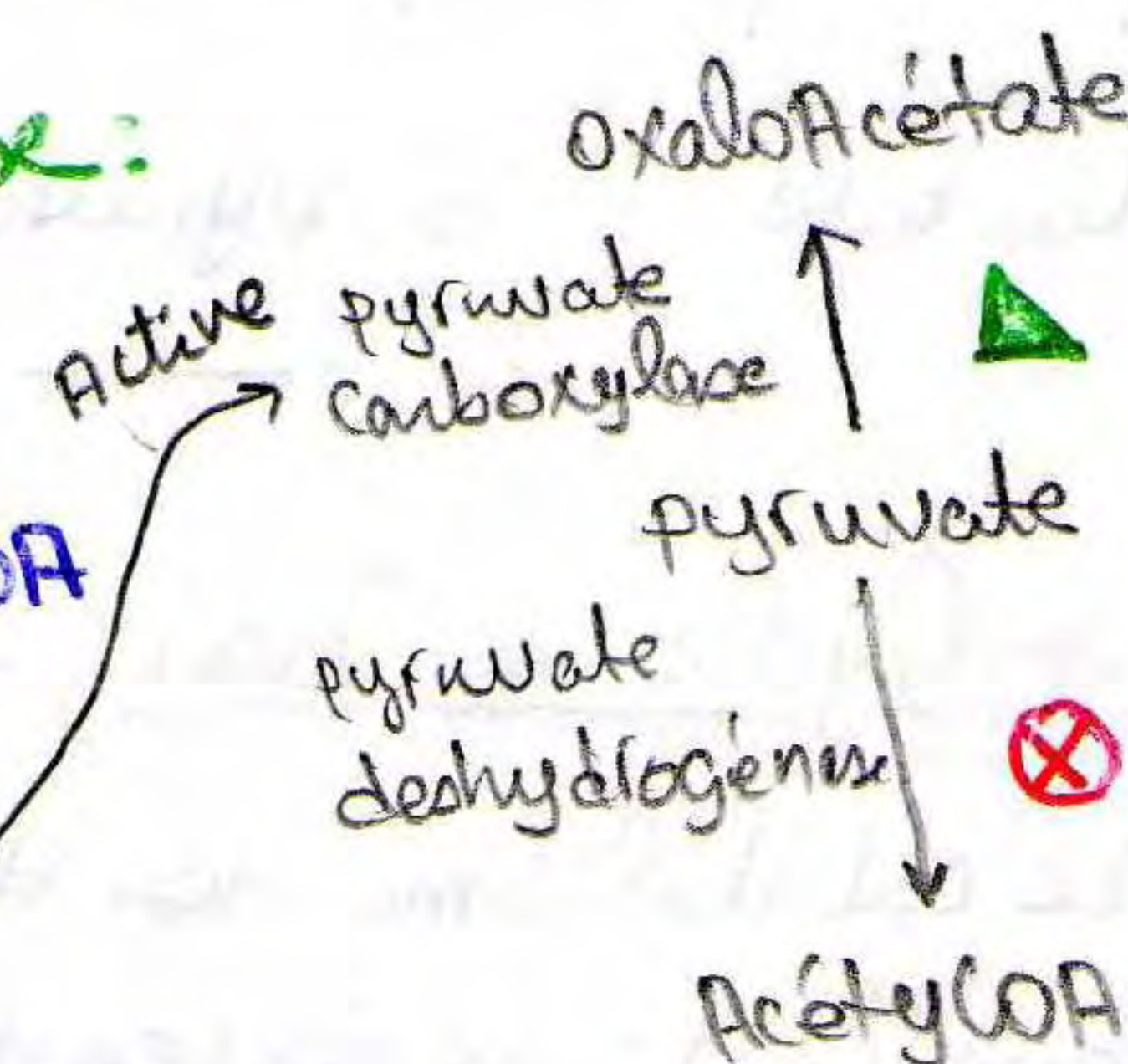
• régulation allostérique

• Activateur : Acétyl-CoA

• Si ATP/AMP ↑↑↑

→ Néoglucogénèse

• Si ATP/AMP ↓↓↓ → glycolyse



## ② Fructose 1-6 Biphosphatase :

régulation allostérique réciproque entre

F1-6 Base et PFK1

Activateurs : ATP, Citrate

Inhibiteurs : AMP, F-2,6 Bis(P)

l'inverse pour PFK 1

## \* Action du F2-6 Bis(P)

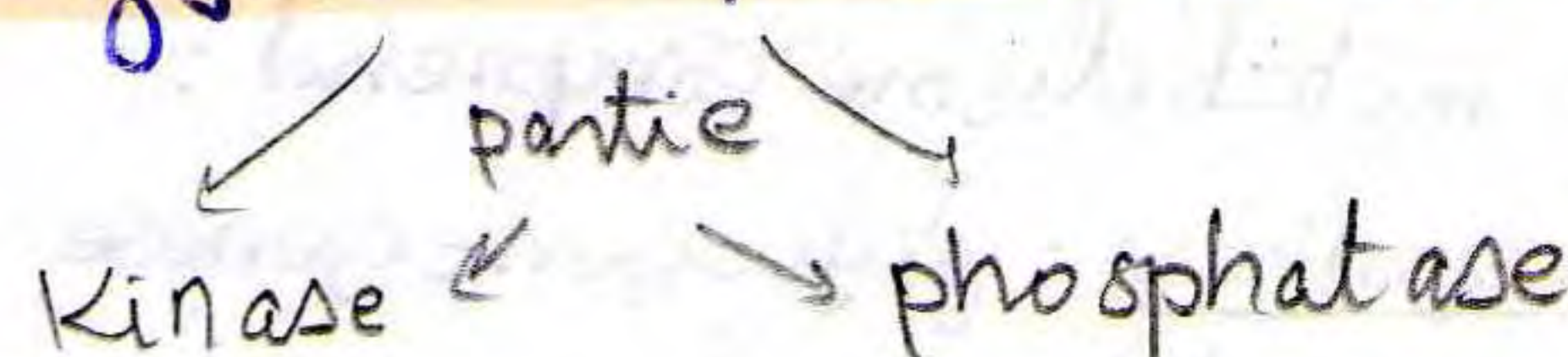
- c'est un activateur puissant pour PFK2
- Inhibiteur pour le F1-6 Biphase.

⊗ En cas de ↓ de glycémie le glucagon active un Prot Kinase A qui phosphoryle le F2-6 Bis(P) et active la forme phosphatase et Inhibe la forme Kinase. le PFK2 va déphosphoryler le F2-6 Bis(P) en F6P qui ne stimule pas la PFK → favorise la néoglucogénèse.

⊗ En cas de ↑ de glycémie, l'insuline active un Prot phosphatase qui active la partie Kinase qui va phosphoryler le F6P en F2-6 Bis(P) qui stimule la PFK → favorise la glycolyse.

## Remarque :

PFK2 → enzyme bifonctionnelle





## \* Cycle de Cori: Coopératif muscle/foie

en cas d'exercice musculaire :

Glucose  $\xrightarrow{\text{glycolyse}}$  Lactate ce qui stimule la néoglucogénèse hépatique.

Lactate  $\rightarrow$  pyruvate  $\xrightarrow{\text{néoglucogénèse}}$  Glucose

## \* Cycle de Felig:

• Le catabolisme des AA devient Important dans certaines circonstances nutritionnelles (régime hypoprotéique, jeûne prolongé) ... etc

• L'alanine quitte le muscle à destination du foie  $\xrightarrow{\text{donne}}$  pyruvate par transamination

• Dans le foie  $\xrightarrow{\text{néoglucogénèse}}$  Alanine  $\rightarrow$  pyruvate  $\rightarrow$  Glucose

+  
tableau comparatif

## métabolisme du glycogène

### • Importance du glycogène:

- Les Acides gras ne peuvent pas être converti en glucose  $\neq$  glycogène
- l'utilisation des gras dans les muscles pour tirer l'énergie est lente  $\neq$  glycogène
- Les Acides gras fournissent l'énergie seulement en aérobie  $\neq$  glycogène par glycolyse.
- la structure de glycogène permet de donner des molécules de glucose rapidement.

donc:

- c'est une forme de réserve de glucose chez les animaux.
  - présent surtout dans le foie et les muscles sous forme de granules cytosoliques.
  - son métabolisme comprend:
    - synthèse: glycogénogénèse
    - dégradation: glycogénolyse
- $\rightarrow$  finement régulé selon l'état d'organisme.

## \* Devenir du G6P:

- C'est un carrefour métabolique.

### • Au Niveau du foie:

$\rightarrow$  période de jeûne: le G6P est transformé en glucose (néoglucogénèse)  $\rightarrow$  maintien de la glycémie (Important pour le cerveau)

$\rightarrow$  période post-prandiale: le G6P  $\rightarrow$  G1P (glycogénogénèse)  $\rightarrow$  stockage du glucose.

### • Au Niveau du Muscle:

$\rightarrow$  lors d'un effort musculaire: G6P  $\rightarrow$  Pyruvate permet l'apport énergétique (même si anaérobie  $\neq$  graisse)

## Glycogénogénèse

- L'enzyme principal: glycogène synthase.
- précurseur: Glucose 6-phosphate.

$\rightarrow$  4 enzymes participent à la formation du glycogène.

### 1 - Isomérisation du G6P en G1P:

- Réversible
- Catalysé par phosphogluco-Mutase

### 2 - Formation de l'UDP glucose:

c'est une forme activée du glucose (utile pour la glycogénogénèse et autre biosynthèse).

$\rightarrow$  Catalysé par UDP-Glucose pyrophosphorylase

$G1P + UTP \rightarrow UDP\text{-glucose} + \text{pyrophosphate}$

- réaction réversible, mais le  $\uparrow$  (PPi) est rapidement hydrolysé (irréversible)  $\rightarrow$  ce qui favorise la réaction.

• Rq!

- le glycogène synthase qui assure juste la formation de liaison  $\alpha(1-4)$  ne peut pas initier la synthèse à partir du glucose  $\rightarrow$  permet juste l'elongation.  
c'est pour ça il faut une chaîne de glycogène préexistante appelé primer (glycogénine)



### 3 - Initiation de la synthèse

- elle est initié par une protéine autoglycosylante  
→ **glycogénine**, qui est capable d'initier une molécule de glycogène à partir de glucose libre et d'allonger la chaîne (fixé sur un résidu <sup>liaison  $\alpha(1-4)$</sup>  tyrosine) en ajoutant progressivement jusqu'à 7 unités glucose à partir d'UDP-Glucose.  
→ C'est un primer qui est allongé par la glycogène synthase.

### 4 - Élongation de la chaîne

- Transfert de l'unité de glycosyle de l'UDP-Glucose au groupe hydroxyle terminale du glycogène en C4 (**ext non réductrice**)
- Catalysé par **Glycogène synthase**  
→ Formation de liaison  $\alpha(1-4)$

### 5 - Formation de chaînes latérales :

- hydrolyse d'une liaison interne  $\alpha(1-4)$ , et transfert de 7 résidus terminaux à la position C6 (OH) d'une chaîne existante)
- Catalysé par l'enzyme **branchant**  
→ Création d'une ramification  $\alpha(1-6)$  qui augmente la vitesse de synthèse et dégradation.

## Glycogénolyse

- Dégrader complètement le glycogène en glucose.
- peut être :
  - **Digestif**: glycogène **exogène** (aliments)
  - **tissulaire**: " **endogène** (Glycogénolyse)
- enzyme principal: **glycogène phosphorylase**.
- **Lieu**: foie et muscle
- Dans le foie **but** → alimenter les tissu périph et maintien un taux est du glucose.
- Dans les muscle **but** → consommation sur place.
- 2 voie
  - cytosolique majeur
  - lysosomale : mineur

• 5 étapes : 4 commune entre foie et muscle  
1 étape supplémentaire hépatique.

### I Clivage phosphorolytique de glycogène en G1P:

- dégradation séquentielle du glycogène à partir de l'**ext non réductrice** (4-OH libre) par phosphorylation des liaisons ( $\alpha(1-4)$ ) pour libérer un G1P.
- Catalysé par **glycogène phosphorylase**  
$$\text{Glycogène}_{(n)} + \text{P}_i \rightarrow \text{G1P} + \text{Glycogène}_{(n-1)}$$
- Arrêt de réact° à environ 4 résidus de glucose de chaque côté de ramification.  
 $\alpha(1-6) \rightarrow$  Dextrine (Ramifiée) limite.

II Transfert d'un bloc de 3 résidus d'une ramification à une autre puis l'hydrolyse de liaison  $\alpha(1-6)$  au point de branchement par → **Enzyme débranchant**  
dans le foie donne direct → glucose

III Isomérisation du G1P en G6P → **Glycolyse**  
Catalysé par **phosphoglucomutase**

IV S'il est nécessaire de faire sortir le glucose de la x. il faut transformer G6P → Glucose

- catalysé par **G-6 phosphatase**

- **Réaction hépatique** (Dans le muscle elle reste G6P)

### \* Régulation

Synthèse : Activé par **l'insuline** qui va activer une **phosphatase** qui va déphosphoryler la glycogène synthase (**active**) et le glycogène phosphorylase (**Inactive**)

Dégradation : Activé par **Glucagon** qui va activer une **kinase** qui va phosphoryler le glycogène synthase (**Inactive**) et le glycogène phosphorylase pour **l'activer**



## Interconversion des Oses

- Gluco-génèse = synthèse du glucose à partir de molécules glucidiques
- Les principaux précurseurs sont :
  - fructose → vient du saccharose (gluc + fruct)
  - Galactose → " du Lactose ( " + galact)
  - Mannose

### \* Métabolisme du Fructose

- l'entrée du fructose au  $\Sigma$  n'est pas insulino-dép → facilité par des glut.
- Plus rapide que celui du gluc
  - Indép du statut nutritionnel et hormonal.

Dans le muscle :

Fructose via hexokinase → F6P → Glycolyse

Dans le foie :

Fructose via fructokinase → F1P

F1P via F1P Aldolase → DHAP  
Glycéraldéhyde

Glycolyse ← G3P ← Triose kinase

### \* Métabolisme du Galactose :

- Galactose apporté sous forme de lactose
- Très important pour le nourrisson, car son alimentation est exclusivement lactée (donc bcp de lactose)

• Galactose via Galactokinase

Galactose 1 phosphate

• Activat<sup>n</sup> du Galactose par UDP-G1P → UDP-Galactose

• Épipimérisat<sup>n</sup> de l'UDP Galactose en UDP Glucose par UDP-Galactose épimérase

• isomérisat<sup>n</sup> du G1P en G6P catalysée par Phosphoglucomutase

voir pathologie

Résumé par : Zineeddine LOUCIF